

THESIS

MUNICH

1966

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Die Veränderungen an der Basalmembran bei Kontaktekzem

Lajos/Horvath-Kalmar

AUS DER DERMATOLOGISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. C.G. SCHIRREN

DIE VERÄNDERUNGEN AN DER BASALMEMBRAN
BEI KONTAKTEKZEM

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität in München

vorgelegt von

Lajos Horvath - Kalmar
aus München

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Dozent Dr. H.-J. BANDMANN
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. C.G. SCHIRREN
Dekan:	Prof. Dr. R. ZENKER
Tag der mündlichen Prüfung:	19. April 1966

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	5
II. Über die sogenannte Basalmembran	7
III. Die Darstellung der Basalmembran	12
IV. Die Veränderungen an der Basalmembran bei pathologischen Prozessen der Haut	15
V. Die Veränderungen an der Basalmembran bei Kontaktekzem	17
VI. Material und Methode	19
VII. Problemstellung	21
VIII. Besprechung der eigenen Untersuchungen	22
IX. Zusammenfassung	25
X. Literaturverzeichnis	27
XI. Lebenslauf	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Einleitung

Das Ekzem gehört zu den am häufigsten diagnostizierten Krankheiten in der Dermatologie. In der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität in München ist etwa ein Fünftel aller zur Beobachtung kommenden Hautleiden eine der verschiedenen Erscheinungsformen des Ekzems (BANDMANN 1960). Während man in der Dermatologie, wie überall in der Medizin, die Krankheiten nach kausal-genetischen oder morphologischen Gesichtspunkten zu ordnen bestrebt ist, gelang es bei dem Ekzem lange Zeit hindurch nicht, das Leiden in ein nach diesen Prinzipien aufgestelltes allgemein anerkanntes Schema einzuteilen. Da die Versuche, eine Ekzemgliederung nach morphologischen, topographischen und pathologischen Gesichtspunkten aufzustellen, nicht zufriedenstellend waren, beschränkt sich SPIER (1959) in erster Linie auf pathogenetische Merkmale. Nach ihm können wir sowohl bei primären wie sekundären Ekzemen toxische, kontaktallergische und mikrobielle Formen unterscheiden.

Bei den toxischen Formen sind die Beschaffenheit, die Art und die Zeit der Einwirkung des in Frage kommenden Stoffes entscheidend, wobei noch die individuelle Empfindlichkeit der Haut ebenfalls berücksichtigt werden sollte (SPIER 1953).

Für das Zustandekommen des Kontaktekzems ist nur die erworbene Disposition, die Allergie, das einzig entscheidende.

Das mikrobielle Ekzem konnte nicht eindeutig in eine der beiden anderen Gruppen eingeordnet werden, und so nimmt es als selbständige Form eine Sonderstellung ein (ROECKL 1955).

Unter den allergisch bedingten Hauterkrankungen nimmt in Deutschland die durch direkten Kontakt mit der Haut entstehende Form den größten Platz ein (BOHNSTEDT 1960). Für das Auftreten des Kontaktekzems können sehr viele Stoffe als auslösende

Noxe in Frage kommen, wenn eine individuelle Disposition vorliegt.

Das klinische Bild ist nach Ausbruch der Krankheit durch ihre Polymorphie charakterisiert. Wir sehen ein Nebeneinanderstehen von verschiedenen Efflorescenzen, wie Papeln, Bläschen, Erosionen, die eventuell mit Kruste oder Schuppen bedeckt sind, sowie nach Superinfektion auch Pusteln.

Das histologische Bild ist durch perivaskuläres Ödem und zellige Infiltration im cutan-vaskulären Bereich, Spongiose und lymphocytoide Infiltration in der Epidermis gekennzeichnet.

Die ersten Veränderungen im Corium lösen bald eindrucksvolle, histologisch gut erfassbare Reaktionen an der Basalmembran aus, über die in der Literatur uneinheitliche Beobachtungen mitgeteilt wurden (CHARPY, STAHL und CASTELLAIN 1954, BRAUN-FALCO 1965).

Wir wollen in dieser Arbeit anhand von histologischen Präparaten die Veränderungen an der Basalmembran untersuchen, die in den ersten Stunden vor Auftreten makroskopisch erfassbaren allergischen Reaktionen bei Ekzematikern mit experimentell erzeugten Kontaktekzem beobachtet werden können.

Über die sogenannte Basalmembran

Bevor wir uns den experimentellen Methoden, sowie der Auswertung der Ergebnisse zuwenden, soll zunächst einiges über die Entwicklung unserer heutigen Anschauung über die Basalmembran berichtet werden. Wie wir heute wissen, ist die Epidermis mit dem Corium durch eine als Basalmembran bezeichnete Grenzschicht bindegewebiger Herkunft verbunden (HORSTMANN 1961). Die Frage nach dem Wesen dieser Verbindung wird trotz einer Fülle von Untersuchungen nicht einheitlich beantwortet (BRAUN-FALCO). Dabei kommt diesem Problem vom pathologischen Standpunkt aus größte Bedeutung zu, und seine Lösung würde uns dem Verständnis pathologischer Prozesse an der Haut, in deren Verlauf eine Trennung von Epidermis vom Corium stattfindet, einen wesentlichen Schritt näherbringen.

Als einer der ersten beschrieb HERXHEIMER (1916) an der Epidermis-Cutisgrenze eine stark lichtbrechende, dem welligen Verlauf des Stratum papillare folgende feine Schicht mit adhäsivem Charakter, die er für eine regelrechte Membran hielt.

Die gleiche Ansicht vertrat seine Schülerin und Mitarbeiterin BORN (1921) und etwas später COWDRY (1934). Beide sprechen von einer Basalmembran, die gegen die zwei benachbarten Schichten gut abgrenzbar ist und homogene hyaline Eigenschaften zeigt.

Heftige Diskussion löste FRIBOES (1920) mit einer seinerzeit revolutionären Ansicht aus. Die Basalmembran wird nach seiner Ansicht von einer Verfilzungszone argyrophiler Retikulumfasern dargestellt. Befestigt wird diese Zone an den Basalzellen der Epidermis, indem die unteren Enden derer, wie in einem Eierbecher von allen Seiten herantretender Fasern eingebettet sind.

BUSACCA (1922) bestätigt ebenfalls die faserige Struktur der Basalmembran. Er nimmt zugleich die Existenz einer Klebmasse an, die für die Verbindung zwischen Epidermis und Cutis verantwortlich ist. Für letzteres konnte er allerdings keine Beweise erbringen.

Über äußerst dichte, von argyrophilen Fasern gebildete Netzwerke berichtet HOMMA (1922) : Viele dieser Fasern sind senkrecht gegen die Epidermis gerichtet und enden stumpf oder kolbenförmig. Sie sind nach ihm als HOMMA'sche Körperchen benannt worden. Ihre Nichtidentität mit den elastischen Fasern im Corium konnte er mit Vergleichsfärbungen beweisen.

HOEPKE (1927) sieht die Basalmembran ebenfalls als eine Verfilzungszone der Bindegewebsfasern des Corium an. Sie wird von kollagenen und elastischen Fibrillen sowie Gitterfasern gebildet. Einzelne Faserzüge dringen seiner Ansicht nach zwischen die Zellen der Epidermis ein und stellen so die Verbindung zwischen den beiden Schichten her. Er sieht keine deutliche Abgrenzung, weder nach unten zum Corium, noch gegen die Epidermis hin.

Etwa zu gleicher Zeit spricht PLENK (1927) von einem subepithelialen Gitterfaserfilz, das ein regelmäßiges Leistensystem darstellt, wobei die Leisten ein von Ort zu Ort verschiedenes Maschenwerk bilden, das zwischen mehr oder weniger weiten polygonalen Maschen und vorwiegend parallelen Leisten wechselt, letzte besonders an Seiten der Papillen. In dieses Maschenwerk sollen die Füßchen der Basalzellen eingelassen sein.

PAUTRIER und WORRINGER (1930), die sich sehr eingehend mit der Verbindung zwischen Epidermis und Cutis und somit mit dem argyrophilen Gitterfasersystem beschäftigt haben, fanden ebenfalls ein Netzwerk von retikulären Fasern an der Epidermis-Cutisgrenze, aus dem einzelne Fibrillen zwischen die Wurzelfüßchen der Basalzellen vordringen und so die Verbindung herstellen.

Die faserige Struktur der Basalmembran schien also allgemein Anerkennung gefunden zu haben. Damit tauchte aber die Frage nach der Herkunft und Zugehörigkeit dieser Faser auf. Es war zu klären, ob die Retikulumfibrillen mit den elastischen oder den kollagenen Elementen des Corium in Zusammenhang stehen, oder eine selbständige Faserart darstellen. Ein direkter Zusammenhang zwischen elastischen und retikulären Fasern

konnte nach den Untersuchungen von DICK (1947) über die Topographie der elastischen und retikulären Gewebe der Haut ausgeschlossen werden. Er fand, daß der elastische Plexus zwar im Statum reticulare des Corium ein feines Netzwerk bildet, mit den Basalzellen der Epidermis jedoch nicht in Berührung kommt. Zwischen ihnen besteht ein Raum, der nur von den Retikulfibrillen der Haut ausgefüllt wird, die weder mit elastischen Fasern durchmischt sind (HOEPKE 1927, PATZELT 1929, SZODORAY 1931), noch deren feinste Ausläufer darstellen. PORTER (1950) vertritt die Meinung, daß die kollagenen und die retikulären Fasern identisch sind. Unterschiedlich ist nur die Anzahl der Fasern, die in den einzelnen Bündeln verlaufen.

Mit der weiteren Verfeinerung der Untersuchungsmethoden konnten v. HERRATH und DETTMER (1951) durch Versilberung den kontinuierlichen Übergang der Kollagenfasern zu den Retikulumfasern nachweisen. Während erstere das Silber in feinkörniger Form im Faserinneren ablagern, fanden sie bei den letzteren eine grobkörnige Auflagerung des Silbers an der Faseroberfläche. Zwischen diesen beiden Formen besteht eine deutliche Übergangszone mit Silberkörnchen im Faserinneren, wie an deren Oberfläche.

Für das unterschiedliche Verhalten wird angenommen, daß sie die Retikulumfasern aus den kollagenen Fasern entwickeln, und daß der Reifegrad der Fibrillen für die verschiedenen Ablagerungsformen des Silbers entscheidend ist (BRAUN-FALCO 1954).

Der kontinuierliche Übergang zwischen Kollagen- und Retikulumfasern konnte auch mit Hilfe der PAD-Reaktion untermauert werden (GROSS und SCHMITT 1948, WOLPERS 1948, WASSERMANN 1951, v. HERRATH und DETTMER 1951). Hier sieht man eine Abnahme der Farbintensität mit zunehmender Dicke der Fasern.

ODLAND (1950) ergänzt mit zwei Feststellungen unsere Kenntnisse über die Basalmembran. 1) Die sogenannten HOMMA'schen Körperchen werden aus bogenförmig umbiegenden Retikulumfasern gebildet. 2) Die Basalmembran stellt ein kontinuierli-

ches dreidimensionales Maschenwerk dar. In Höhe der cytoplasmatischen Fortsätze der Basalzellen fand er zwischen den Wurzelfüßchen ein nicht fibrilläres, homogenes, argentophiles Netz, in dessen Maschen sich diese einlassen.

Die elektronenoptischen Untersuchungen an der menschlichen (LANDEN, LINDEN, ERICKSON und ARMEN 1952), wie an der tierischen Haut (PEASE 1951, WEISS und FERRIS 1954) zeigten zwischen der dem Corium zugekehrten Grenze der Basalzellen und dem Corium eine deutlich abgrenzbare Linie. Sie hielten diese für die Basalmembran.

Nach der Einführung der PAS-Reaktion in die Histologie (McMANUS 1946, HOTCHKISS 1948 und LILLIE 1950) tauchte die Frage einer Kittsubstanz in der Basalmembran wieder auf. Es fehlte sonst die Erklärung dafür, warum die PAS-positive Grenzschicht zwischen Epidermis und Cutis, die normalerweise eine homogene, intensiv rot gefärbte Linie darstellt, bei pathologischen Prozessen ihr Homogenität verliert und eine faserige Struktur zeigt. Durch histochemische Untersuchungen von GERSH und CATCHPOLE (1949), STOUGHTON und WELLS (1950), DUPRE (1952) und BRAUN-FALCO (1954) konnte ihr Existenz sowie ihre chemische Zusammensetzung bewiesen und letztere weitgehend geklärt werden. Es handelt sich dabei um optisch homogene Glykoproteide, die als Grundsubstanz die Fibrillen einschließen (HORSTMANN 1961). Sie werden von den Bindegewebszellen des Corium gebildet. Ihre Funktion geht allerdings weit über die Rolle der Nur-Klebmasse. Sie vermögen durch Änderung ihres Polymerisationsgrades ihre Wasserlöslichkeit und somit ihre Plastizität zu erhöhen oder zu vermindern. Durch diese Eigenschaft nehmen sie eine sehr wichtige Rolle in den physiologischen und pathologischen Vorgängen zwischen der Epidermis und dem Corium ein.

Zusammenfassung:

Zwischen Epidermis und Corium befindet sich eine PAS-positive, gegen die Epidermis gut abgrenzbare Trennschicht. Diese wird aus einem faserigen Anteil und einer homogenen Grundsubstanz gebildet. Die Fasern sind jüngere noch nicht vollständig ausgereifte

Kollagenfasern und bilden ein dreidimensionales kontinuierliches Maschenwerk, in dessen Räumen die Wurzeifüßchen der Basalzellen des Stratum basale eingelassen sind. Die Grundsubstanz wird von optisch homogenen Glykoproteiden gebildet, die durch Änderung ihres Polymerisationsgrades und somit ihrer Wasserlöslichkeit und Plastizität im physiologischen und pathologischen Stoffwechsel der Haut eine wichtige Rolle spielt.

Die Darstellung der Basalmembran

Für die Darstellung der Basalmembran sind eine Reihe Färbemethoden angewandt worden. Es handelt sich dabei um irgendeine Form der Bindegewebsfärbung. So wurde sie anfänglich nach MAALORY, BILSCHOWSKI, WEIGERT, van GIESON, UNNA und HERXHEIMER mehr oder weniger deutlich sichtbar gemacht.

Wir sind heute in der Lage, mit Hilfe der Silberimprägnation und vor allem der PAS-Reaktion einwandfreie Präparate herstellen zu können.

Das Prinzip der Silberimprägnation beruht auf der Einlagerung von feinen Silberkörnchen in das Gewebe. Voraussetzung ist die vorherige Freisetzung von Aldehydgruppen der Glykogene und Mucine, die in den Retikulumfasern bzw. der homogenen Grundsubstanz der Basalmembran reichlich vorhanden sind. Bei der PAS-Reaktion erfolgt die Oxydation der Glykoside des Bindegewebes zu Aldehyde, die durch eine Farb-reaktion nachgewiesen werden.

Die Vorbehandlung des entnommenen Untersuchungsmaterials erfolgt für beide Darstellungsverfahren gleich. Es wird in eine geeignete Fixationslösung, z.B. nach BOUIN, gebracht, entwässert und in Paraffin gebettet. Von den so gewonnen Blöcken können beliebig dünne Schnitte gemacht werden, die auf einem Objektträger fixiert werden.

Die einzelnen Schritte für die weitere Behandlung der Präparate können aus den folgenden Tabellen entnommen werden.

Silberimprägnation:

Substanz	Zeit	Substanz	Zeit
1) Xylol	2 x 5 Min.	10) Silbernitrat	24 Std.
2) Abs. Alkohol	2 "	11) Aqua dest.	1/2 Min.
3) Aether-Alkohol Abs. Alk. + Aether 1 : 1	1 1/2 "	12) Ammoniakal. Silbernitrat	5-8 " "
4) Cellouidin Lsg. einige gtt. in Aether-Alkohol	3 " Trocknen	13) Aqua dest.	1/2 "
5) Aqua dest.	2 "	14) Formol-Lsg.	5 " "
6) K-Permanganat 0,25 %	5-8 "	15) Fliessend. Wasser	15 "
7) Aqua dest.	1/2 "	16) Aqua dest.	2 "
8) Oxalsäure	8-10 "	17) Goldchlorid	12 " ""
9) Aqua dest.	2x10 "	18) Na-Thiosulphat	1/2 "
		19) Fliessend Wasser	mehrere St. Montage

* Ag NO₃ 10 % 25 ml. + NaOH 40 % 12 gtt. Nun wird Ammoniak zugegeben, bis sich der Niederschlag auflöst. Anschließend auffüllen auf 50 ml. mit Aqua dest.

** Die übliche 38 %-ige Formalinlösung mit Leitungswasser im Verhältnis 1 : 9 mischen.

*** Goldchlorid 1 % 25 gtt. + Eisessig 10 gtt. + Aqua dest. ad 50 ml.

PAS-Reaktion:

Substanz	Zeit	Substanz	Zeit
1) Xylol	2 x 5 Min.	7) Spülflüssigkeit	6 Min. "
2) Alkohol 96 %, 80 %, 70 %	2 - 3 Min.	8) Fliessend Wasser	10 "
3) Aqua dest.	3 "	9) Hämatoxin Kernfärb.	2 "
4) Perjodsäure 0,5 %	5 "	10) Fliessend. Wasser	1/2 "
5) Aqua dest.	15 "	11) Alkohol 70 %, 80 %, 96 %, abs. Alkohol	je 2 - 3 "
6) SCHIFF'sche Reagenz	12 "	12) Xylol	1/2 " Montage

- Nach GRAUMANN 0,5 g Pararosanilin acridinfrei stand.
BAYER in 15 ml n-HCL ohne zu erwärmen auflösen, dann
0,5 g Kaliummetabisulfit ($K_2S_2O_5$) in 85 ml. Aqua dest. lösen und vorigem zusetzen.
Nach 24 St. mit 0,3 g Aktivkohle schütteln und filtrieren.
- 200 ml. Aqua dest. + 10 ml. n-HCl + 10 ml. Na-bisulfit.

Die Veränderungen an der Basalmembran bei pathologischen Prozessen der Haut

Wir stellten bei unseren Ausführungen über die Basalmembran fest, daß sie nach heutiger Auffassung aus einer homogenen Grundsubstanz und einem faserigen Anteil besteht. Letzteres ist die jüngste Form im Reifungsprozess der späteren Kollagenfasern der Cutis. Die homogene Grundsubstanz enthält hochpolymerisierte Glykoproteine, die durch Änderung ihres Polymerisationsgrades im physiologischen Stoffwechsel der Haut, speziell zwischen Cutis und Epidermis, eine sehr wichtige Rolle spielt.

Nach diesen Feststellungen müssen wir annehmen, daß in dieser Schicht bei pathologischen Prozessen, die zwangsläufig mit Stoffwechselstörungen verbunden sind, morphologisch fassbare Veränderungen auftreten. Über die Richtigkeit dieser Annahme unterrichtet uns eine gründliche Studie der Histopathologie der Haut von BRAUN-FALCO (1954).

Bei *Verrucae vulgares* fand er an der Epidermis-Cutisgrenze eine verbreitete homogene stark PAS-positive Basalmembran vor. Bei entzündlichen Infiltraten in den oberen Schichten des Corium verliert die Basalmembran ihre Homogenität und erscheint im Bereich der Retezapfen aufgesplittert.

Bei *Condylomata acuminata* finden wir anstelle des sonst homogenen Streifens ein streifiges faseriges Band.

Ein ähnliches Bild erscheint uns bei Papillomen der Haut.

Das chronische Erythematodes wird durch grobfaserig aufgequollenen retikulären Anteil und deutlich sichtbare homogene Grundsubstanz gekennzeichnet. Bei entzündlichen Infiltraten zerfällt die Basalmembran in einzelne homogene Fragmente.

Bei epithelialen Tumoren finden wir sie nur bei Basaliomen, nicht hingegen bei spinözellulären Neoplasmen. Interessanterweise fehlt auch bei Basaliomen der faserige Anteil. Die homogene Grundsubstanz wird andererseits auch bei den kleinsten Basaliom-

rezidivzellgruppen angetroffen. Zeichnet sich das Basaliom durch infiltratives Wachstum aus, zerfällt die homogene Basalmembran infolge der Fermenteinwirkung der Fibroblasten in kleinere Fragmente.

Bei entzündlichen Infiltrationen entsteht im Corium oder in weiter fortgeschrittenen Fällen in der Epidermis stets ein ähnliches Bild. Die Basalmembran verliert zunehmend ihre Homogenität, die faserige Struktur tritt immer deutlicher in den Vordergrund, bis nur sie allein sichtbar bleibt. Schreitet die Entzündung noch weiter vor, entstehen auch an den Fasern fassbare Veränderungen. Sie verlieren ihren charakteristischen maschenartigen Aufbau. Durch die starke Ödembildung und den damit verbundenen erhöhten Gewebedruck kommt es zu Zerreißen und als Folge erscheinen sie ausgefranst. Ähnliches geschieht bei Blasenbildungen in der Epidermis.

Bei Pemphigus, Erythema exudativum multiforme sowie bei anderen entzündlichen Erkrankungen der Haut finden wir ebenfalls die soeben beschriebenen Alterationen an der Basalmembran.

Für diese Erscheinungen werden Fermenteinwirkungen verantwortlich gemacht, deren Herkunft wegen der Vielzahl der Zellen, die bei den verschiedenen Prozessen angetroffen werden, nicht mit Sicherheit feststellbar ist. Möglicherweise sind es die Lymphozyten und die Granulozyten.

Die Erklärung für den Verlust der PAS-Aktivität ist in der Depolymerisierung der die homogene Grundsubstanz aufbauenden Glykoproteide zu suchen. Mit zunehmender Depolymerisierung nimmt die Wasserlöslichkeit dieser zu und es kommt zu einer Auswaschung der nun gelösten Substanzen während der Fixations- und Färbeprozesse. In vivo spielt sich möglicherweise etwas ähnliches ab. Bei pathologischen Prozessen, bei denen wir histologisch einen Schwund der homogenen Grundsubstanz sehen können, wird der Organismus mit den nun depolymerisierten Glykoproteiden überschwemmt. Diese können blutanalytisch durch die Zunahme der alpha 1 und alpha 2 Glykoproteide nachgewiesen werden.

Die Veränderungen an der Basalmembran bei Kontaktekzem

Wir haben einleitend bereits gesagt, daß das Kontaktekzem eine durch individuelle Disposition bedingte Hautkrankheit ist. Für sein Zustandekommen ist nur einzig und allein die erworbene Allergie des Einzelnen ausschlaggebend. Das klinische Bild wird durch Polymorphie charakterisiert. Histologisch wird das Leiden durch perivaskuläres Ödem und zellige Infiltration in der Epidermis gekennzeichnet. An der Basalmembran entstehen bei entzündlichen Prozessen der Haut morphologisch gut erfassbare Veränderungen. Wie diese im einzelnen verlaufen, wird in der Literatur nicht einheitlich beschrieben.

Über den zeitlichen Ablauf der histologischen Veränderungen in der Haut beim Ekzem kanam CHARPY und Mitarbeiter (1954) zu folgendem Ergebnis:

In der ersten Stunde findet man im oberen Corium die Blutgefäße erweitert vor. Perivaskulär tritt eine deutliche lymphozytäre Infiltration in Erscheinung.

In der zweiten Stunde entwickelt sich, anfänglich nur perivaskulär, später das ganze Stratum papillare durchsetzendes Ödem, das im weiteren Verlauf der Entzündung alle Schichten der Epidermis durchsetzt und hier zu der für das Ekzem charakteristischen Spongiose führt. Die Basalmembran wies über den ödematös und infiltrativ veränderten Cutanpartien einen unregelmäßigen Aufbau auf. Stellenweise ist sie gänzlich verschwunden. Im weiteren Verlauf der entzündlichen Vorgänge wird sie wieder sichtbar und bleibt von nun an unverändert. Nach diesen Beobachtungen wurde die Schlußfolgerung gezogen, daß beim Ekzem an der Basalmembran nur flüchtige Veränderungen auftreten, die nach einigen Stunden eine restitutio ad integrum erfolgt.

BRAUN-FALCO (1954) beschrieb seine Beobachtungen in einer ausführlichen Arbeit über histochemische und morphologische Studien an der normalen und pathologisch

veränderten Haut bei Kontaktekzem. Er stellt fest, daß der subepidermale Grenzstreifen, der sich im Bereich normaler Hautpartien durch seine Homogenität auszeichnet, im Bereich ekzematös veränderter Haut verdickt erscheint. Später verliert er seine typisch intensiv rote PAS-Färbbarkeit. Die Basalmembran zeigt nunmehr ihre faserige Struktur. Für dieses Verhalten nimmt er den Verlust der homogenen Grundsubstanz an, die umso stärker wird, je intensiver die exudativen Vorgänge und die zelligen Infiltrationen auftreten. An Stellen epidermaler Bläschenbildung fehlt jede gerichtete Ordnung des fibrillären Netzwerkes. Wir sehen den feinbröckeligen Zerfall der von ihren homogenen Komponenten befreiten Fibrillen. In ausgeprägten Fällen fehlt sie gänzlich und es entsteht der Eindruck, daß das cutane Fasergewebe unmittelbar an die Epidermis heranreicht.

Zusammenfassung

Wir beschrieben Untersuchungsergebnisse über die Veränderungen an der Basalmembran bei verschiedenen pathologischen Prozessen. Wir haben festgestellt, daß der PAS-positive Grenzstreifen zwischen Epidermis und Cutis bei morphologisch und ätiologisch unterschiedlichen Prozessen durch Verlust seiner Homogenität, Verdickung, Fehlen der faserigen Anteile oder Zerbröckelung, Zersplitterung gekennzeichnet ist. Bei ekzematösen Erkrankungen, die mit Spongiose und Bläschenbildung in der Epidermis einhergehen, sind uneinheitliche Beobachtungen veröffentlicht worden. Nach BRAUN-FALCO geht die homogene Grundsubstanz der Basalmembran sehr früh verloren und die Veränderungen an den faserigen Elementen werden durch den weiteren Verlauf der entzündlichen Reaktionen im Cutis und Epidermis bestimmt. Nimmt das entzündliche Ödem und die Spongiose zu, kommt es sogar zu Bläschenbildungen in der Epidermis, verschwindet auch die Netzstruktur der Basalmembran und es finden sich unter den Basalzellen der Epidermis nur einzelne Fragmente, stellenweise fehlt sogar jede sichtbare Grenze. CHARPY und Mitarbeiter fanden nur sehr flüchtige Veränderungen an der Basalmembran, die von einer schnellen Regeneration gefolgt sind.

Material und Methode

Für unsere Untersuchungen verwendeten wir Präparate, die von Herrn Dozent Dr. med. BANDMANN freundlicherweise zur Verfügung gestellt wurden. Es handelt sich um Material von einer seiner früheren Arbeiten über die "Histopathologie allergischer epicutaner Testreaktionen" (1960).

Für die Auslösung der allergischen Reaktionen kamen nur Ekzematiker in Frage, die zur Zeit der Testung mehr oder weniger erscheinungsfrei waren. Die Testung erfolgte am Rücken, an dem im Zeitpunkt der Untersuchung keine mit dem bloßen Auge sichtbare Veränderung feststellbar war.

Die epicutane Testung wurde stets mit demselben gebrauchsfertigen Testpflaster vorgenommen. Das Testpflaster wurde mit der zur Testung gelangten Substanz entweder in Form eines Tropfens ihrer Lösung oder eines linsengroßen Salbenstückchens beschickt.

Nach erfolgter Exposition wurde im Zentrum der getesteten Stelle mit der rotierenden Stanze in Lokalanästhesie ein Hautstückchen entnommen. Für die Lokalanästhesie wurde Hostacain verwendet, bei welchem bisher keine allergische Reaktion beobachtet wurde.

Die Fixation des excidierten Gewebes erfolgte in einer Lösung nach BOUIN. Anschließend wurde das so gewonnene Material nach Behandlung mit Alkohol und Methylbenzoat zur Entwässerung in Paraffin eingebettet. Die in Paraffin eingebetteten Blöcke sind in etwa 5 -dicke Schnitte verarbeitet und nach der oben beschriebenen PAS-Reaktion gefärbt. Es wurden 18 Excisate, die von 6 Personen entnommen wurden, untersucht. Als Allergene kamen Anästhesin, Neoteben, Paraxin, Panthesinbalsam, Ichthyolvaseline und Nickelsulfat in Frage. Die Allergiebereitschaft der Patienten ist bereits gegen die betreffenden Stoffe ermittelt worden. Die Präparate entstammen von Hautpartien, auf die Allergene zwischen einer Stunde bis zwei Tage eingewirkt haben. Für die Beobachtung der Reaktionen der Haut in den ersten Stunden der Krankheit haben wir zwei Serien von

Hautstückchen entnommen.

- 1) Wir ließen die Noxe nur eine Stunde lang einwirken. Die Excision des Gewebes erfolgte dann unmittelbar nach Ablauf der Exposition, eine Stunde nach deren Unterbrechung und in jeder weiteren Stunde bis zur vierten Stunde post expositionem.
- 2) Zur Parallele wurde die Noxe von einer bis zu fünf Stunden aufgetragen.

Problemstellung

Wie es aus dem bisher Gesagten hervorgeht, stellt die Basalmembran zwischen Epidermis und Corium sowohl bei der physiologischen wie bei den pathologischen Prozessen einen wichtigen Faktor dar. Wir haben ausgeführt, daß sie durch Änderung ihres Polymerisationsgrades die Durchlässigkeit für normale und krankhafte Stoffwechselprodukte bzw. zellige Elemente des Gefäß-Bindegewebs-Apparates erhöhen oder vermindern kann.

Bei Kontaktekzem treten an ihr bereits in den ersten Stunden des Leidens morphologisch gut erfassbare Veränderungen auf. Über diese Veränderungen bzw. ihre Dauer gehen die Meinungen von CHARPY et al. und BRAUN-FALCO im wesentlichen auseinander.

CHARPY und Mitarbeiter stellten in den ersten Stunden des experimentell ausgelösten Kontaktekzems an der Basalmembran deutliche gestaltliche Alterationen, sogar ihren völligen Schwund fest. Im weiteren Verlauf der Krankheit erfolgte bald die Regeneration der Basalmembran zu ihrer ursprünglichen Form.

BRAUN-FALCO fand, daß die ersten morphologischen Veränderungen zunächst nur die homogene Grundsubstanz betreffen und die faserigen Elemente erst im weiter fortgeschrittenen Stadium erfaßt werden.

Wir haben uns die Aufgabe gestellt, anhand des experimentell erzeugten Kontaktekzems das Verhalten der Basalmembran in den einzelnen Stadien des Prozesses zu untersuchen.

Besprechung der eigenen Untersuchungen

1. Stunde

In der Epidermis finden wir an der Basis beginnende Spongiose. Die Interzellulärspalten sind deutlich erweitert, die Struktur aufgelockert.

Im Corium sind die Gefäße erweitert, um sie herum mäßiges Gewebsödem mit leichter zellulärer Infiltration.

Die Basalmembran erscheint schwach rot gefärbt. Sie ist etwas verdickt und faserig. An einzelnen Stellen des Präparates verliert sie ihre Kontinuität und es scheint, als wäre sie in größere Fragmente zerfallen.

2. Stunde

In der Epidermis ist weitere Verstärkung der Spongiose sichtbar. In den Zwischenzellräumen erscheinen einzelne Zellen mesenchymaler Herkunft. Die Zellreihe des Stratum basale scheint am stärksten betroffen zu sein.

Die Gefäße sind in den subepidermalen Schichten des Corium weitgestellt. Um die erweiterten Gefäße treten stärker werdende zellige Infiltrationen mit deutlichem Ödem und Auflockerung der Gewebsstruktur auf. Zwischen den Gefäßen und der Epidermis werden zellig gekennzeichnete Straßen erkennbar.

Die Basalmembran zeigt weiteren Verlust ihrer Homogenität und Farbintensität. Besonders an Stellen stärkerer zelliger und ödematöser Infiltration sind die Veränderungen ausgeprägt. Stellenweise ist sie nicht sichtbar, sonst zeigt sie einen streifigen faserigen Aufbau. In anderen Abschnitten ihres Verlaufs sehen wir nur einzelne Fragmente.

3. - 5. Stunde

Im weiteren Verlauf der Krankheit sehen wir sowohl in der Epidermis sowie dem Corium das Fortschreiten der zelligen und ödematösen Durchtränkung der Gewebsschichten.

Ähnlich verhält sich das Bild der Veränderungen an der Basalmembran. Sie verliert in zunehmendem Maße ihre Kontinuität und Homogenität. Sie zerfällt in kleinere und größere Fragmente, erscheint faserig und bröckelig. Eine Regeneration ist nirgends zu sehen.

5. - 8. Stunde

Das Bild wird von dem entzündlichen Prozess der Haut beherrscht. In der Epidermis und Corium dominiert die Spongiose mit zelliger Infiltration und ödematöser Auflockerung des Gewebes.

Die Basalmembran zeichnet sich weiterhin durch Abnahme der Farbintensität, Verlust ihrer Homogenität und Kontinuität aus. Die Veränderungen gehen mit dem Grad der Zellinfiltration und Ödembildung im Corium parallel.

24. Stunde

Bei diesen Präparaten stehen die massive Zellinvasion in der Epidermis und das cutane Gewebe neben der sehr starken Spongiose, die bis Bläschenbildung in der Epidermis fortgeschritten ist, im Vordergrund. Die Basalmembran müßte in diesem Stadium des Prozesses nach Ansicht CHARPY's unverändert sein. Es ist jedoch nicht der Fall. Sie ist zwar wieder intensiv rot und schmal, ihre Homogenität ist allerdings sehr unvollständig. Sie ist vielmehr feinfaserig und besonders an Stellen intraepidermaler Bläschen ausgefranst bzw. zerrissen.

48. Stunde

Auch hier steht der entzündliche Prozess der Haut noch im Vordergrund. Massives Ödem im Corium und der Epidermis, begleitet von lymphocytoider Infiltration. In der Epidermis findet man kleinere und größere Bläschen.

Die Basalmembran erscheint an der Epidermis-Cutisgrenze noch immer als feinfaseriges stärker rotgefärbtes Band. Sie zerfällt noch an mehreren Stellen in kleinere und größere Fragmente, entsprechend der Stärke des durch das Gewebsödem bedingten intrakutanen Druckes. Eine vollständige Regeneration können wir noch immer nicht feststellen.

Zusammenfassung

Wir sind der Frage nachgegangen, welche Veränderungen an der Basalmembran in den ersten Stunden des experimentell erzeugten Kontaktekzems feststellbar sind. Angeregt wurden wir von zwei unterschiedlichen Beobachtungen über diese Frage. Es wurde von CHARPY mitgeteilt, daß an der Basalmembran nur in den ersten Stunden des Kontaktekzems fassbare morphologische Veränderungen anzutreffen sind, die im weiteren Verlauf der Krankheit durch schnelle Regeneration wieder verschwinden. Demgegenüber beschrieb BRAUN-FALCO den Verlust der Farbintensität und Homogenität des Grenzstreifens mit anschließender Zersplitterung und Sichtbarwerden der faserigen Struktur. Die von CHARPY berichtete rasche Regeneration erwähnt er nicht.

Wir untersuchten 18 Gewebsexcisate von sechs verschiedenen Personen nach unterschiedlicher Einwirkungszeit der betreffenden Allergene. In den ersten 48 Stunden der Krankheit konnten wir die Basalmembran nur in einer Form sehen, die uns die Vermutung nahegelegt hat, daß sie im Verlauf des Leidens ebenso sehr in Mitleidenschaft gezogen wird, wie alle benachbarten Hautschichten. Daraus folgt, daß wir die Beobachtungen von CHARPY nicht bestätigen können. Wir fanden zwar in den ersten Stunden des Kontaktekzems ebenfalls den Schwund der homogenen Grundsubstanz vor, ihre Regeneration sahen wir jedoch nicht.

Wir möchten uns aufgrund unserer Untersuchungen der Ansicht BRAUN-FALCOS's anschließen, nach der die Basalmembran bei dem Kontaktekzem, mit Verlust

- 1) ihrer Homogenität, 2) Farbintensität bei der PAS-Färbung,
- 3) ihres kontinuierlichen Verlaufs an der Epidermis-Cutisgrenze und
- 4) des Zerfalls in kleinere und größere Fragmente

reagiert. Ihre Regeneration erfolgt erst nach Abklingen des pathologischen Geschehens, zumindest erst nach dem jene Faktoren, die die Progredienz der Krankheit bestimmen, denen, die die Regeneration bewirken, nicht mehr überwiegen.

Tabelle zu den zur Untersuchung gelangten Präparaten

Allergenen	Gewebsentnahme nach Stunden								Insgesamt
	1.	2.	3.	4.	5.	8.	24.	48.	
Anaesthesin	+	+	+	+	+				5
Neoteben		+			+		+		3
Paraxin		+		+		+			3
Panthesinbalsam							+	+	2
Ichthyolvaseline							+	+	2
Nickelsulfat			+				+	+	3
Summe	1	3	2	2	2	1	4	3	18

Literaturverzeichnis

- BANDMANN, H.-J.: Der Hautarzt. 11.258. (1960)
- BOHNSTEDT, R.M.: Dermatologie. Tropon-Werke, Köln-Mühlheim (1960)
- BORN, S.: Derm.Z. 34.324. (1921)
- BRAUN-FALCO, O.: Arch.Dermat.Syph. 198.111. (1954)
- BUSACCA, A.: Arch.Dermat.Syph. 141.88. (1922)
- CHARPY, J., STAHL, A., et P.Y. CASTELLAIN Etude historique et chronologique de la constitution de la lésion de l'eczéma. In j.CHARPY, Le mécanisme physiopathologique de l'eczéma. Masson & Cie., Paris (1954)
- COWDRY, E.W.: Textbook of Histology. H. Kimpton, London (1934)
- DICK, J.C.: J. of Anat. 81.201. (1947)
- DUPRE, A.: Etude histochemique des glucides de la peau humaine. These, Toulouse. (1952)
- FRIEBOES, W.: Dermat.Z. 31.57. (1920)
- GERSH, J. and H.R. CATCHPOLE: Amer.J. Anat. 85.457 (1949)
- GROSS, J. and F.C. SCHMITT: J. of Exper.Med. 88. 5.555. (1948)
- HERRATH, E. von und N. DETTMER: Z.wiss.Mikrosk. 60.282 (1951)
- HERXHEIMER, K.: Dermat.Z. 23.129. (1916)
- HOEPKE, H.: In W. von MOELLERDORF's Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Bd. III/3. Springer, Berlin (1927)
- HOMMA, G.: Wien. klin. Wschr. 1922.149 (1922)
- HORSTMANN, E.: Dermatologie und Venerologie. Bd. I. Georg Thieme, Stuttgart. (1961)
- HOTCHKISS, R.S.: Arch. of Biochem. 16.1-131. (1948)
- LADEN, E.L., J.O. ERICKSON and D. ARMEN: J. Invest. Dermat. 19.3.211 (1952)
- LEVER, W.F.: Histopathology of the ski. Lippincott, Philadelphia (1949)

- LILLIE, R.D.,: Histopathologic Technic and Practical Histochemistry. Blakiston, New York, N.Y. (1954)
- Mc MANUS, J.F.A.: Stain. Technol. 23.99. (1948)
- ODLAND, G.F.: Anat. Rec. 108.399. (1950)
- PATZELT, V.: Acta anat. 21 349. (1954)
- PAUTRIER, L.M. et F. WORRINGER: Ann. de Dermat. 7.985. (1930)
- PEASE, D.C.: Amer. J. Anat. 89.469. (1951)
- PLENK, H.: Erg. Anat. 27 302. (1927)
- PORTER, H.: In Connective Tissues. Transaction of the Conference 1950.
- ROECKL, H.: Untersuchungen zur Klinik und Pathogenes des mikrobiellen Ekzems. Habil.-Schr. München 1955:
Zitat nach BANDMANN
- SPIER, H.W.: J. Invest. Dermat. 14 37. (1950)
- STOUGHTON, R. and G. WELLS: Anat. Rec. 111.145. (1951)
- WASSERMANN, F.: Proc. Acad. Sci. U.S.A. 40.528. (1954)
- WEISS, P. and J. FERRIS: Klin. Wschr. 1948.724 (1948)
- WOLPERS, C.:

Am Schlusse dieser Arbeit ist es mir eine angenehme Verpflichtung,
Herrn Professor C.G. Schirren, dem kommissarischen Direktor der
Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München,
für die freundliche Übernahme des Referates ergebenst zu danken.

Ganz besonderen Dank schulde ich Herrn Dozent Dr. H.-J. BANDMANN
für die Anregung des Themas und die tatkräftige Unterstützung bei der
Durchführung dieser Arbeit.

Lebenslauf

Am 28. Oktober 1936 wurde ich, Lajos Horvath-Kalmar, Sohn des Gendarmariebeamten, Lajos Horvath-Kalmar und seiner Ehefrau, Lidia, geb. Feher, in Ungarn geboren.

1943 wurde ich in die Grundschule zu Tata in Ungarn eingeschult, die ich wegen der Kriegseignisse im Jahre 1945 verlassen mußte. Von 1946 bis 1951, bis zur Beendigung der obligaten 8. Klasse, besuchte ich die Grundschule des Evangelischen Reformierten Gymnasiums in Debrecen. Von 1951 bis 1954 ging ich in das Evangelische Reformierte Gymnasium, das ich ein Jahr vor dem Abitur verließ, da ich von diesem aus keine Aussichten hatte, in eine Universität des Landes aufgenommen zu werden. Die Reifeprüfung legte ich in einem staatlichen Gymnasium in Debrecen ab. Anschließend arbeitete ich in einem Internat für geistig zurückgebliebene Kinder als Erzieher. Nach einem Jahr begann ich mein Studium in Budapest an der Hochschule für Heilpädagogie, das durch meine Flucht aus Ungarn im Jahre 1956 unterbrochen wurde.

Im Sommer-Semester fing ich mein Medizinstudium in München an, wo ich nach bestandener ärztlicher Vorprüfung im Frühjahr 1960 auch die klinischen Semester besuchte und das Staatsexamen im Jahre 1963 ablegte.

Als Medizinalassistent arbeitete ich in der Dermatologischen Klinik der Universität in München, im Kreiskrankenhaus in Eggenfelden und im Städtischen Krankenhaus in Aichach. Seit meiner ärztlichen Zulassung arbeitete ich als Praxisvertreter in verschiedenen Landpraxen Bayerns.

